

ACONSELHAMENTO GENÉTICO E IMPACTOS CLÍNICOS DA NEUROFIBROMATOSE TIPO 1: UM ESTUDO DE CASO

Data de aceite: 01/10/2024

Isabela de Sousa Bianchini Marins

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Anita Vargas de Castro

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Gabriel Cordeiro Lopes

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Lucas Ladislau dos Santos

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Taissa dos Santos Uchiya

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Matheus Correia Casotti

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Débora Dummer Meira

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

Iúri Drumond Louro

Universidade Federal do Espírito Santo.
Departamento de Ciências Biológicas.
Vitória, ES, Brasil.

RESUMO: **INTRODUÇÃO:** A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1) é uma desordem genética, caracterizada por herança autossômica dominante causada por defeito em NF1. **RELATO DE CASO:** Mulher, 36 anos, queixa de perda da acuidade visual. Histórico familiar: Câncer de Bexiga e irmã portadora da variante patogênica em *NF1*. **RESULTADOS:** Portadores de mutação em NF1 têm maior risco de desenvolver Cânceres de Mama, de Cérebro e Tumor Maligno da Bainha do Nervo Periférico. Esse risco aumenta gradualmente com a idade. **DISCUSSÃO:** As ferramentas utilizadas demonstram diferentes probabilidades de câncer devido aos fatores que cada algoritmo considera. A paciente apresenta critérios diagnósticos para NF1 e requer acompanhamento contínuo, especialmente devido ao risco aumentado de câncer de mama e outras complicações associadas à condição. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico da NF1 depende da avaliação minuciosa sobre o paciente e histórico familiar. O

aconselhamento é essencial no acompanhamento de no manejo dos pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Aconselhamento genético 1. Manchas café-com-leite 2. Neurofibromas 3. Neurofibromatose tipo 1 4.

GENETIC COUNSELING AND CLINICAL IMPACTS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: A CASE STUDY

ABSTRACT: INTRODUCTION: Neurofibromatosis Type 1 (NF1) is a genetic disorder characterized by autosomal dominant inheritance and caused by a defect in the NF1 gene. **CASE REPORT:** Woman, 36 years old, complaining of loss of visual acuity. Family history: Bladder cancer and a sister with a pathogenic variant in the *NF1* gene. **RESULTS:** Individuals with an NF1 mutation have an increased risk of developing breast cancer, brain cancer, and malignant peripheral nerve sheath tumors. This risk gradually increases with age. **DISCUSSION:** The tools used show different probabilities of cancer due to the factors each algorithm considers. The patient meets the diagnostic criteria for NF1 and requires continuous monitoring, especially due to the increased risk of breast cancer and other complications associated with the condition. **CONCLUSION:** The diagnosis of NF1 depends on a thorough evaluation of the patient and their family history. Counseling is essential for follow-up and management of patients.

KEYWORDS: Genetic counseling 1. Café au lait spots 2. Neurofibromas 3. Neurofibromatosis Type 1 4.

INTRODUÇÃO

A Neurofibromatose Tipo 1 (NF1), também conhecida como doença de *von Recklinghausen*, é uma condição genética multissistêmica de herança autossômica dominante, sendo a doença monogênica mais comum na espécie humana. Com uma incidência estimada em 1 a cada 3.000 nascidos vivos, a NF1 é significativamente mais frequente do que outras desordens genéticas como a Fibrose Cística (1/10.000) e o *Diabetes Mellitus* Tipo 1 (1/13.000). A condição decorre de mutações no gene *NF1*, localizado no cromossomo 17, que codifica a neurofibromina, uma proteína fundamental na regulação negativa da via de sinalização Ras, a qual é crítica para o controle do crescimento e diferenciação celular. Nesse sentido, a neurofibromina atua como uma proteína ativadora de GTPase (GAP), promovendo a conversão do Ras em sua forma inativa (GDP-Ras). Portanto, a perda funcional da neurofibromina, decorrente de mutações no gene *NF1*, compromete a regulação da proliferação celular, predispondo os indivíduos afetados ao desenvolvimento de manifestações clínicas variadas, como os neurofibromas.^{1,2}

Estudos conduzidos em diversas populações revelam variações significativas na prevalência das manifestações da NF1. Por exemplo, a idade parental, com ênfase na idade paterna avançada, tem sido correlacionada a uma maior taxa de mutações de novo, contribuindo para a incidência da doença. Nesse contexto, a mortalidade associada à NF1 emerge como um aspecto crítico, uma vez que os indivíduos afetados apresentam uma

redução na expectativa de vida de aproximadamente 8 a 15 anos em relação à população geral. À luz do exposto, vale comentar que as principais causas de óbito incluem neoplasias malignas e complicações cardiovasculares, com destaque para a elevada incidência de tumores como gliomas ópticos e tumores malignos da bainha do nervo periférico. Desse modo, o entendimento do componente genético nessa condição destaca-se como uma área de investigação intensa, especialmente no que se refere ao papel das influências epigenéticas e ambientais, que podem esclarecer as variações na apresentação clínica da doença.³

RELATO DE CASO

L.M., mulher parda de 36 anos, mede 1,50 metros e pesa 45 kg, teve menarca aos 15 anos. Queixa-se de perda de acuidade visual no olho esquerdo e escotomas cintilantes há 3 meses, acompanhados de cefaleia diária de evolução insidiosa desde então. Refere náuseas no último mês, além de irritabilidade e mudanças de humor. No exame físico, apresenta seis manchas hiperocrômicas de aspecto “café-com-leite” no dorso, cada uma maior que 2 cm e não descamativas, múltiplos nódulos de Lisch em ambas as íris e lesões tipo “sardas” nas axilas bilateralmente. Uma tomografia recente evidenciou uma massa compressiva no nervo óptico esquerdo, com limites mal definidos. A paciente pratica atividade física duas vezes por semana, não faz uso de drogas e é hígida. Na família, a irmã de 53 anos teve câncer de mama, com testagem genética positiva para *NF1*, e o pai teve câncer de bexiga aos 75 anos. Sua mãe era hipertensa e faleceu aos 63 anos após um infarto agudo do miocárdio (IAM).

RESULTADOS

Com base no relato de caso, elaborou-se um heredograma (Figura 1) para representar graficamente as principais características da história familiar da NF1 da probando. Essa ferramenta permite, por meio de símbolos padronizados, a identificação clara dos padrões de herança e a visualização dos indivíduos sob risco. O heredograma, portanto, facilita a observação do grau de parentesco dos afetados, sendo essencial para a identificação dos indivíduos que devem ser submetidos a testes genéticos. Dessa forma, torna-se possível determinar aqueles com maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença genética, bem como identificar portadores assintomáticos com potencial para transmissão hereditária da doença.^{4,5}

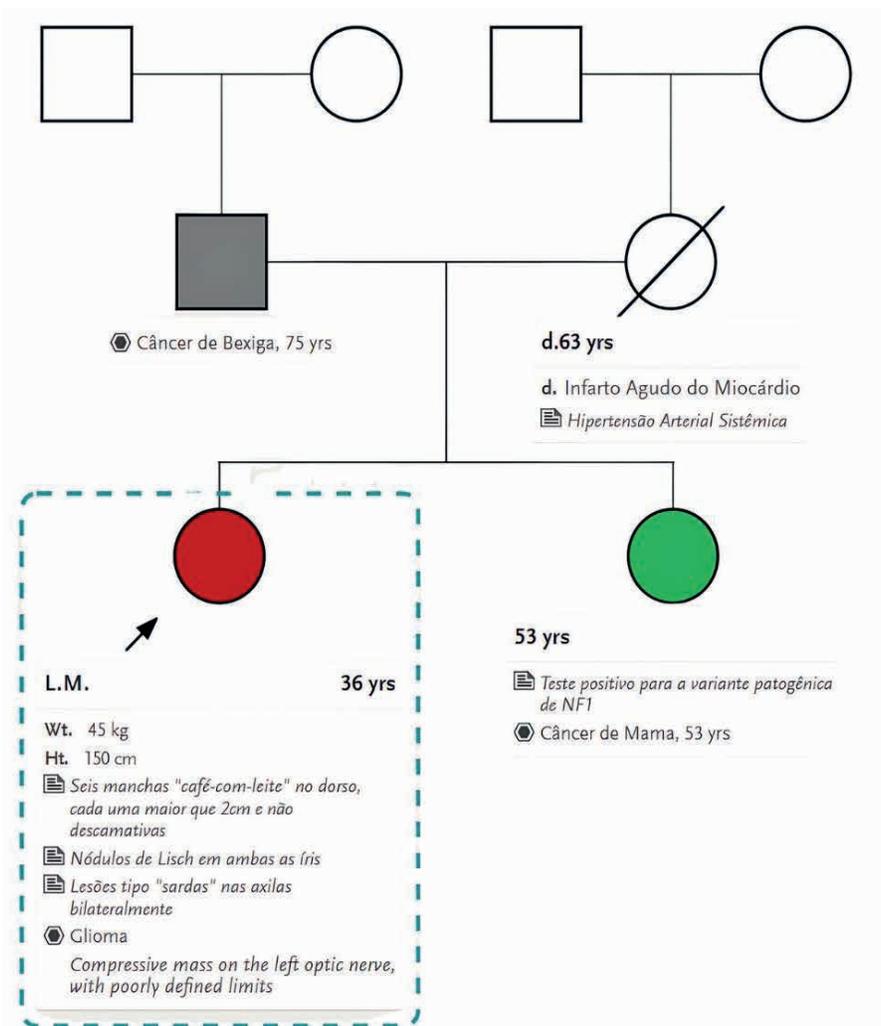


Figura 1: Heredograma da probando, elaborado com base relato de caso. Destaque para o componente genético e os parentes afetados: a irmã da paciente, afetada pela variante patogênica do *NF1*, destacada em verde; e seu pai, afetado por câncer de bexiga, destacado em cinza. A paciente está destacada em vermelho e apontada pela seta preta. Fonte: Invitae Family History Tool.⁵

Após a construção do heredograma, utilizou-se a ferramenta de cálculo de riscos *ASK2ME* (*All Syndromes Known to Man Evaluator*) para estimar a probabilidade de desenvolvimento de neoplasias na probando. Considerando a hipótese de que, assim como sua irmã, a paciente seja portadora de uma mutação no gene *NF1*, as estimativas de risco foram calculadas a partir da idade atual até os 85 anos, apresentadas em um conjunto de gráficos (Figuras 2, 3, 4 e 5).⁶

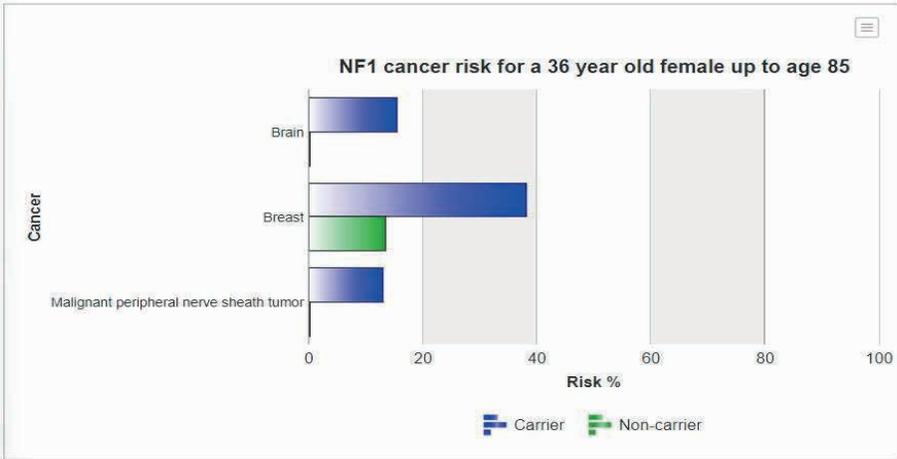


Figura 2: Risco estimado de câncer de cérebro, mama e tumor maligno de tumor maligno da bainha do nervo periférico associados a NF1 em mulheres entre 36 e 85 anos. O gráfico compara o risco entre portadoras (Carrier) e não portadoras (Non-carrier) da mutação genética associada à NF1 para três tipos de câncer: câncer de cérebro, câncer de mama e tumor maligno da bainha do nervo periférico. As portadoras da mutação *NF1* têm riscos significativamente maiores de desenvolver tais cânceres em comparação às não portadoras. O risco de câncer de mama é particularmente elevado entre as portadoras, chegando a 40%. Brain (cérebro); Breast (mama); Cancer (câncer); Malignant peripheral nerve sheath tumor (tumor maligno da bainha do nervo periférico); Risk (risco). Fonte: ASK2ME.⁶

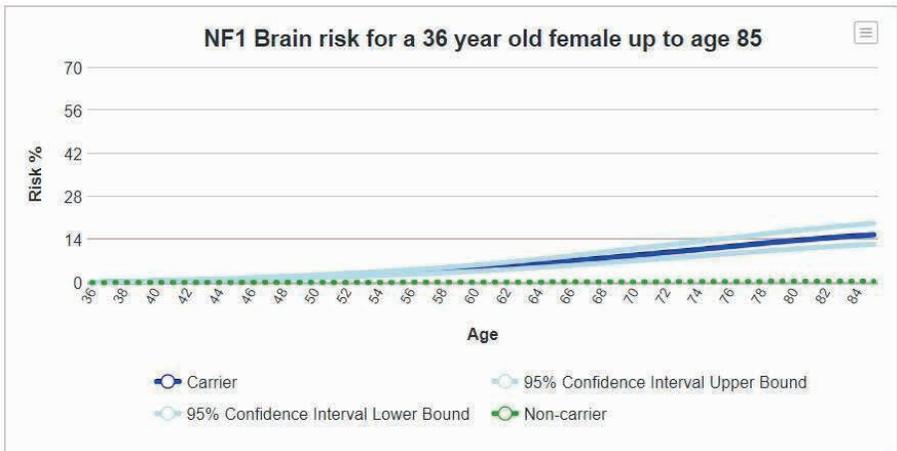


Figura 3: Risco de câncer de cérebro associado a NF1 em mulheres com idade entre 36 e 85 anos. Gráfico que compara o risco de câncer de cérebro entre portadoras (Carrier) e não portadoras (Non-carrier) da mutação genética associada à *NF1*, ao longo do tempo. As mulheres portadoras da mutação em *NF1* têm um risco crescente de desenvolver câncer cerebral com a idade, atingindo cerca de 14% aos 85 anos, enquanto as não portadoras mantêm um risco desprezível ao longo da vida. Age (idade); Risk (risco); 95% confidence interval lower bound (limite inferior do intervalo de confiança de 95%); 95% confidence interval upper bound (limite superior do intervalo de confiança de 95%). Fonte: ASK2ME.⁶

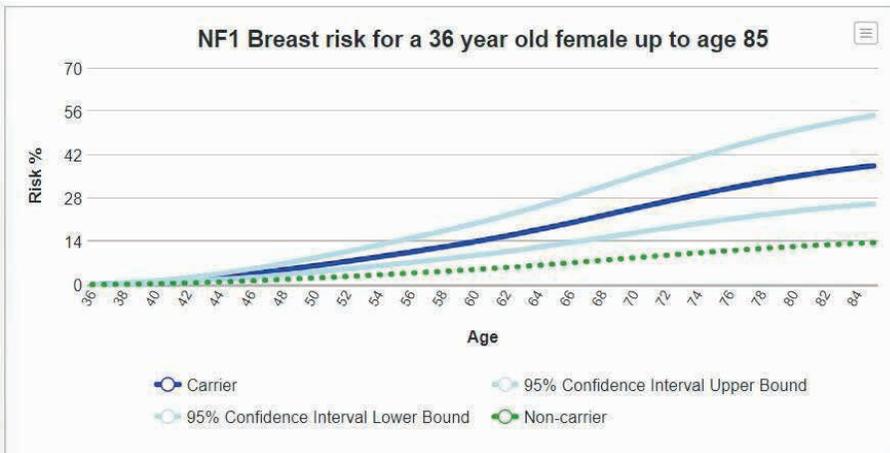


Figura 4: Risco de câncer de mama associado a NF1 em mulheres com idade entre 36 e 85 anos. Risco de câncer de mama para uma mulher de 36 anos de idade até os 85 anos, comparando portadoras do gene *NF1* mutado (linha azul escuro) e não portadoras (linha pontilhada verde). Destaque para o aumento do risco de câncer de mama associado ao gene *NF1* mutado em comparação com a população geral com o passar do tempo. Age (idade); Carrier (portador); Non-carrier (não portador); Risk (risco); 95% confidence interval lower bound (limite inferior do intervalo de confiança de 95%); 95% confidence interval upper bound (limite superior do intervalo de confiança de 95%); Fonte: ASK2ME.⁶

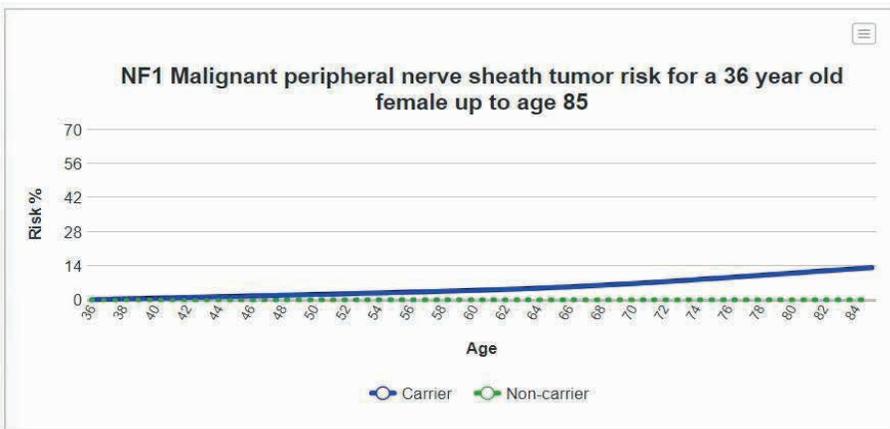


Figura 5: Risco de câncer de cérebro associado a NF1 em mulheres com idade entre 36 e 85 anos. Gráfico de risco de tumor maligno da bainha do nervo periférico para uma mulher de 36 anos de idade até os 85 anos, comparando portadoras do gene *NF1* (linha azul) e não portadoras (linha verde pontilhada). O gráfico sugere que, embora o gene *NF1* aumente o risco de tumor maligno da bainha do nervo periférico, o risco absoluto é relativamente baixo. Age (idade); Carrier (portador); Non-carrier (não portador); Risk (risco); Fonte: ASK2ME.⁶

DISCUSSÃO

De início, atesta-se que os resultados apresentados nas ferramentas previamente utilizadas foram divergentes. Enquanto pelo QCancer⁷ o resultado foi uma baixa probabilidade de câncer, a plataforma ASK2ME⁶ demonstrou probabilidade de até 38% para

alguns cânceres, como o câncer de mama. Isso é fruto, provavelmente, dos diferentes fatores que os respectivos algoritmos levam em consideração. A primeira ferramenta considera apenas o histórico de câncer de mama na família –manifesto na irmã de 53 anos–, à medida que a segunda se utiliza do fato de que a paciente teria uma mutação em *NF1*. Sendo assim, é importante observar que, ao se considerar diferentes informações, obtém-se resultados probabilísticos dissemelhantes. Assim, o ASK2ME⁶, por ter em vista a mutação de *NF1*, apresenta uma maior relevância para o estudo do caso em questão.^{6,7}

Outrossim, nenhuma das ferramentas avaliadas levou em consideração fatores essenciais para a história da doença atual da paciente, como os achados do exame físico. Entre esses fatores, destacam-se as seis manchas hiperpigmentadas de coloração “café com leite” no dorso, múltiplos nódulos de Lisch em ambas as íris e lesões tipo “sardas” nas axilas bilateralmente, que são atributos relevantes para o diagnóstico de Neurofibromatose Tipo 1. Isso se deve à heterogeneidade dos sintomas clínicos da *NF1*, que incluem critérios diagnósticos estabelecidos pelo National Institutes of Health (NIH).⁸ No entanto, revisões recentes sugerem a incorporação de avanços genéticos e clínicos para aprimorar o diagnóstico. Um diagnóstico de *NF1* é confirmado se um indivíduo apresenta pelo menos dois dos seguintes critérios:⁹

1. Seis ou mais manchas café com leite: maiores que 5 mm em crianças pré-púberes e maiores que 15 mm em adultos pós-púberes.
2. Dois ou mais neurofibromas de qualquer tipo ou a presença de um único neurofibroma plexiforme.
3. Efélides nas regiões axilar ou inguinal (sinal de Crowe).
4. Glioma óptico.
5. Dois ou mais nódulos de Lisch (hamartomas da íris).
6. Lesões ósseas específicas: Displasia do esfenoide ou afinamento cortical com ou sem pseudoartrose.
7. Parente de primeiro grau com *NF1* diagnosticado pelos critérios acima.

Portanto, a paciente do caso em questão apresenta mais do que a quantidade mínima de critérios para se diagnosticar *NF1*, sendo eles os critérios 1, 3, 4 e 5 aludidos acima. Assim, vale ilustrar alguns dos achados mencionados nas figuras seguintes (Figuras 6, 7 e 8).⁹



Figura 6: Manchas “Café com leite”. Fonte das Figuras 6, 7 e 8: Gene Reviews®, 1993-2024, Copyright ©. Todos os direitos reservados.⁹



Figuras 7 e 8: Neurofibromas e Neurofibromas plexiformes.

Além dos principais sinais supracitados, elenca-se abaixo, (Quadro 1) a frequência e idade típica de início da manifestação de outros atributos e características clínicas dos portadores de NF1:⁹

CARACTERÍSTICA	% DE ACOMETIDOS COM A CARACTERÍSTICA	IDADE TÍPICA DE INÍCIO
Manchas café com leite	>99%	Infância
Sardas em regiões não expostas ao Sol (axilas e virilha por exemplo)	85%	Primeira infância
Nódulos de Lisch	>95%	Primeira infância
Glioma da via óptica	15%-20%	Até os 6 anos
Gliomas não ópticos	2%-5%	Qualquer idade
Problemas de comportamento	30%-67%	Infância
Neurofibromas cutâneos	99%	Adolescência e idade adulta
Neurofibromas plexiformes	30%	Infância ou congênita
Neurofibromas nodulares	15%	Adolescência
Tumor maligno da bainha de nervos periféricos	8%-13%	Adolescência e idade adulta
Anormalidades da coróide	82%-98%	Infância
Osteoporose	20%	Idade adulta
Displasia de ossos longos	2%	Infância e congênita

Quadro 1. Neurofibromatose 1: Frequência de Características. Fonte: GeneReviews.⁹

Nesse contexto, considerando os sinais cardinais da NF1, evidencia-se que essa condição é uma genodermatose — uma rara doença genética que se manifesta predominantemente na pele. Sob essa perspectiva, destacam-se as manchas café-com-leite e as efélides axilares, ou pigmentação difusa nas regiões axilares, como características patognomônicas da doença, isto é, sinais exclusivos que são distintivos dessa patologia.⁹

Além disso, é amplamente reconhecido que mulheres com NF1 apresentam risco aumentado de desenvolver câncer de mama antes dos 50 anos, assim como maior mortalidade associada a essa neoplasia - frequentemente exibindo marcadores tumorais desfavoráveis e agravando o prognóstico. Ademais, indivíduos com NF1 podem apresentar uma variedade de neoplasias, incluindo rabdomiossarcomas, feocromocitomas e paragangliomas. Sobretudo, dado o padrão de herança autossômica dominante da NF1, há uma probabilidade de 50% de que um indivíduo afetado transmita a condição à sua prole, o que enfatiza a importância crucial do aconselhamento genético.¹⁰⁻¹⁴

Diante do exposto, a conduta mais adequada para L.M é o acompanhamento longitudinal, visando à detecção precoce dos tumores aos quais ela está predisposta - câncer de mama, tumores cerebrais e tumores malignos da bainha de mielina em nervos periféricos. Nesse contexto, importa destacar que a probanda já apresenta um glioma do nervo óptico, caracterizado como um tumor mal delimitado que comprime o nervo óptico. Embora esses gliomas sejam predominantemente benignos, a presença de margens

indefinidas, geralmente atribuída a tumores malignos, requer atenção clínica e tratamento quando sintomáticos. Considerando os sintomas da paciente, como perda da acuidade visual e escotomas cintilantes, é imperativo o acompanhamento com um oftalmologista, e, se necessário, a intervenção cirúrgica para remoção do tumor, seguida de biópsia e análise histopatológica detalhada da lesão.^{9,15,22}

Em relação ao aconselhamento genético, é imperativo abordar de forma clara e detalhada aspectos essenciais da NF1 para a paciente. À luz desse entendimento, deve-se enfatizar que a NF1 é uma doença genética decorrente de uma mutação no gene *NF1*, presente na família, que acarreta um risco aumentado para o desenvolvimento de tumores. Assim, a condição pode cursar com diversas complicações, como tumores cutâneos, alterações ósseas e distúrbios neurológicos. Ademais, é fundamental esclarecer que a presença de tumores não implica necessariamente malignidade. Portanto, é imprescindível orientar a paciente sobre a importância do acompanhamento médico contínuo e multidisciplinar, incluindo consultas com geneticistas, dermatologistas, neurologistas e oncologistas, conforme a evolução clínica. A vigilância regular dos neurofibromas, com foco na avaliação de alterações no tamanho ou no número das lesões, é crucial para uma abordagem preventiva e eficaz no manejo da condição.⁹

Quanto ao desenvolvimento da doença, é importante acompanhar: (I) o crescimento de possíveis tumores no tórax por meio de exames de imagem, como tumores neurogênicos intratotácicos, meningoceles e cifoesciose; (II) o agravamento de sintomas devido a expansão da massa que está pressionando seu nervo óptico; (III) a formação de cânceres nos quais a paciente possui maior chance de desenvolvimento pela mutação em *NF1*, como câncer de mama e câncer de cérebro; (IV) e o surgimento de um neurofibroma plexiforme. Por já ser uma paciente de hábitos saudáveis, é recomendado que ela continue a seguir esse mesmo padrão de vida a fim de reduzir a probabilidade de surgimento de tumores malignos. Além do mais, a progressão e a gravidade da doença podem diferir ao longo da vida em um indivíduo afetado, bem como em membros da família afetados com a mesma variante em *NF1*.^{8,9}

Dado que a NF1 é uma doença genética de herança autossômica dominante, com cerca de 50% dos casos resultantes de mutações *de novo* e uma penetração próxima a 100%, é imperativo que a paciente seja informada sobre a possibilidade de transmissão da condição para sua prole. Em outras palavras, é essencial que a probando compreenda a potencialidade de ocorrência da NF1 em seus descendentes. Nesse contexto, recomenda-se a realização de testes pré-natais em casos de gravidez de risco aumentado e a utilização de testes genéticos pré-implantacionais, especialmente se a variante patogênica específica na família for identificada.⁹

Não obstante, dado que a irmã da paciente já foi submetida a testes genéticos, confirmando a presença da mutação no gene *NF1*, e que a própria paciente já manifesta os sinais clínicos típicos da doença, a realização de um teste genético adicional para confirmar

a mutação serviria essencialmente para fins confirmatórios. Assim, visto que os achados fenotípicos sugerem o diagnóstico da doença, a testagem adicional para *NF1* tem valor limitado além da confirmação, considerando o padrão de herança da doença.⁹

Dessa forma, é fundamental oferecer suporte psicológico à paciente, uma vez que a Neurofibromatose Tipo 1 é uma condição crônica que a acompanhará ao longo de sua vida. Sob essa perspectiva, é crucial reconhecer que as manifestações estéticas, médicas, sociais e comportamentais da *NF1* podem impactar significativamente a qualidade de vida dos portadores. Nessa conjuntura, indivíduos com *NF1* têm elevado risco de morbidade psiquiátrica, sendo recomendada a avaliação regular para detecção de sintomas depressivos, que podem comprometer a produtividade e o bem-estar diário dos pacientes. À luz desse entendimento, considerando o prejuízo especialmente social sofrido por tais pacientes, é imperativo também avaliar e acompanhar dificuldades de aprendizagem, para assegurar um suporte educacional adequado, assim como incentivar a prática regular de atividades físicas, respeitando as limitações individuais. Portanto, o suporte psicossocial torna-se essencial para mitigar o impacto emocional e social da doença, sendo que acompanhamento psicológico e participação em grupos de apoio podem proporcionar alívio emocional e promover a adaptação à condição.^{9,16}

Em relação ao rastreamento da *NF1*, adota-se a abordagem de exames de imagem para monitorar tanto o crescimento das massas já existentes quanto a possível formação de tumores em outras regiões, como no tórax. Dentre esses, destacam-se exames físicos e oftalmológicos anuais, com ênfase na ressonância magnética para a identificação e acompanhamento de lesões intracranianas que não são visíveis através do exame físico. Por fim, é recomendada a realização de mamografia anual para mulheres a partir dos 30 anos, com a consideração adicional de ressonância magnética da mama para aquelas entre 30 e 50 anos.^{9,17-19}

Já na questão de prevenção, o uso de agentes antineoplásicos, como o Selumetinibe - inibidor de *MEK*, é indicado para manejo proativo da condição. Nesse sentido, *MEK*, também chamado de gene *MAP2K*, é membro de um grupo de genes que produzem proteínas que enviam sinais químicos de fora da célula para o núcleo da célula, a fim de controlar o crescimento, a maturação, o movimento e a sobrevivência das células. Dessa forma, mutações nos genes *MEK* podem causar o crescimento e a disseminação das células cancerígenas. À luz dessa compreensão, medicamentos que bloqueiam as proteínas mutantes produzidas pelos genes *MEK* são usados para tratar muitos tipos de câncer, sendo que o Selumetinibe têm apresentado grandes efeitos na redução da dor, do crescimento neurofibromas plexiformes e de gliomas circunscritos.^{18,19}

Diante do exposto, embora as complicações associadas à *NF1* possam ser severas e incluir tumores malignos, deformidades ósseas significativas e dificuldades cognitivas, o manejo terapêutico atual é predominantemente sintomático e preventivo. Enquanto que intervenções cirúrgicas são frequentemente necessárias para a remoção de neurofibromas

sintomáticos, há risco de danos aos nervos envolvidos e tecidos adjacentes, além de estimular o crescimento do tumor restante. Logo, novos tratamentos, como o uso de Selumetinibe para neurofibromas plexiformes inoperáveis, apresentam-se promissores, emergindo como um avanço significativo no cuidado dos portadores.¹⁸⁻²⁰

Portanto, para a paciente em questão, a massa compressiva no nervo óptico esquerdo deve ser monitorada por ressonância magnética cerebral e gestão por médicos oftalmologista e oncologista. Os problemas de comportamento, por sua vez, – irritabilidade e mudança de humor– deverão ser tratados por psiquiatra e neurologista. Finalmente, os nódulos de Lisch devem ter seu crescimento monitorado por médico oftalmologista. Em particular, um médico geneticista deve realizar o manejo geral da condição e dos sintomas da paciente, bem como o acompanhamento dos seus familiares mais próximos, tal como pai, irmã, e, eventualmente, filhos.⁹

Elucida-se, resumidamente, o monitoramento e tratamento da doença em adultos nos quadros a seguir (Quadros 2 e 3).⁹

SISTEMA/ CONDIÇÃO	MONITORAMENTO	FREQUÊNCIA
Tumores	Exame físico para neurofibromas, neurofibromas plexiformes novos ou em mudança.	Anualmente
Câncer de mama	Mamografia.	Anualmente, com início aos 30 anos
	Ressonância magnética das mamas com contraste.	Anualmente, entre 30 e 50 anos
Neurológico	Avaliação neurológica para déficit neurológico, dores de cabeça, convulsões, distúrbios do sono e dor.	Anualmente
Neuropsiquiátrico	Avaliar questões cognitivas e depressão.	Anualmente
Esquelético	Avaliação clínica para escoliose e osteoporose.	Anualmente
	Níveis séricos de vitamina D.	Quando necessário
Cardiovascular	Avaliação da pressão arterial, doenças cardíacas; verificar sinais e sintomas de complicações vasculares.	Anualmente

Quadro 2. Recomendações de Vigilância para Adultos com Neurofibromatose 1. Fonte: GeneReviews.⁹

CARACTERÍSTICA/ACHADO	TRATAMENTO
Glioma da via óptica	Monitoramento por ressonância magnética cerebral e gestão por oftalmologista e oncologista com experiência em NF1. Quimioterapia para glioma da via óptica progressivo.
Problemas de comportamento	O tratamento com metilfenidato pode ser benéfico para crianças com TDAH.
Neurofibromas cutâneos	Remoção cirúrgica, laser ou eletrocautério para neurofibromas que são deformantes ou em locais que causam desconforto.
Neurofibromas plexiformes	Avaliar tamanho, extensão e monitorar crescimento com ressonância magnética. Monitorar dor, déficit neurológico e/ou crescimento tumoral. Selumetinibe para tumores não operáveis.
Tumor maligno da bainha de nervos periféricos	Gestão por oncologistas cirúrgicos e/ou médicos familiarizados com a NF1. A excisão cirúrgica completa, quando possível, é o único tratamento que oferece a possibilidade de cura.
Osteoporose	Suplementação de vitamina D e cálcio para reduzir o risco de desenvolver osteoporose.
Displasia de ossos longos	Avaliar por radiografia quando suspeito no exame clínico. Considerar tomografia computadorizada quando o tratamento cirúrgico for planejado.

Quadro 3. Tratamento das Manifestações em Indivíduos com Neurofibromatose Tipo 1. Fonte: GeneReviews.⁹

Conclui-se, portanto, que os esforços de pesquisa contemporânea visam desvendar as complexas interações moleculares e celulares associadas à Neurofibromatose Tipo 1, com o objetivo de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. Nesse sentido, estudos recentes revelam que a inativação do gene *NF1* pode estar presente em diversas neoplasias derivadas da crista neural, como melanomas e neuroblastomas, mesmo na ausência de manifestações clínicas evidentes de neurofibromatose. Desse modo, tais achados sugerem um papel mais abrangente da neurofibromina na supressão tumoral, destacando a necessidade de investigações adicionais para elucidar completamente suas funções e implicações na oncogênese.^{9,20}

CONCLUSÃO

A Neurofibromatose Tipo 1 é uma genodermatose de acometimento sistêmico, com uma gama de sinais patognomônicos e de diagnóstico predominantemente clínico. Nesse contexto, a acurácia e o olhar holístico do profissional sobre o paciente e seu histórico familiar são primordiais para a identificação das características determinantes da doença no possível probando. O teste genético, por sua vez, é complementar aos achados físicos, sendo de suma importância englobar os familiares do indivíduo comprovadamente afetado com o intuito de ampliar e especificar os cuidados à saúde.

Diante desse cenário, essa condição aumenta a predisposição a variados tipos de tumores, como gliomas, neurofibromas, tumores malignos da bainha de nervos periféricos,

além do câncer de mama e algumas deformidades ósseas e visuais. Mais especificamente, o risco de câncer de mama é particularmente elevado entre as portadoras da mutação em *NF1*, chegando a 40%, quando comparado às não portadoras. Ainda, o risco para câncer de cérebro e tumor maligno da bainha do nervo periférico, comparando portadoras e não portadoras, também é significativo, chegando a cerca de 17% entre as portadoras da mutação. Por fim, vale destacar que o risco associado ao gene *NF1* mutado em comparação com a população geral aumenta gradualmente com o passar dos anos ao longo da vida.

Sendo assim, a gestão da *NF1* demanda vigilância rigorosa para a detecção precoce de tumores, utilizando exames de imagem e acompanhamento clínico contínuo. Nesse contexto, o aconselhamento genético se destaca não apenas pela orientação das famílias afetadas, mas também pelo papel essencial que desempenha no gerenciamento multidisciplinar dos sintomas dos pacientes. Esse processo de aconselhamento oferece uma compreensão aprofundada da condição, permitindo que as famílias reconheçam suas implicações e tomem decisões informadas sobre tratamento e cuidados. Assim, além dos aspectos clínicos, o aconselhamento genético oferece suporte emocional, ajudando as famílias a lidar com o impacto psicológico e social da condição.

Por fim, um aspecto crucial do aconselhamento genético é a avaliação do risco de transmissão da *NF1* para a próxima geração. Dada a probabilidade de 50% de herança do gene mutado, os pais têm a oportunidade de explorar diversas opções e estratégias para o planejamento familiar durante essas consultas. O aconselhamento genético, portanto, fornece diretrizes sobre o monitoramento regular e os cuidados preventivos necessários, fundamentais para a detecção e manejo eficaz das possíveis complicações associadas à *NF1*.

POTENCIAL CONFLITO DE INTERESSES

Não há conflitos de interesses dos participantes envolvidos na pesquisa em questão.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Esta pesquisa possui vinculação ao NGHM - Núcleo de Genética Humana e Molecular/UFES.

REFERÊNCIAS

1. Johnson MR, Look AT, DeClue JE, Valentine MB, Lowy DR. Inactivation of the *NF1* gene in human melanoma and neuroblastoma cell lines without impaired regulation of GTP.Ras. Proceedings of the National Academy of Sciences [Internet]. 1993 Jun 15 [cited 2020 May 4];90(12):5539–43. Available from: <https://www.pnas.org/content/90/12/5539.long>
2. Souza JF de, Toledo LL de, Ferreira MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA de. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2009 [cited 2022 May 31];55:394–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WsZgpRTYPvJDwnkxjqHC96w/?lang=pt>

3. Tin-Suet Joan Lee, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2023 Sep 14;18(1).
4. Lawall FAA, Trivellato IO, Shikasho L, Filgueiras MST, Silva NC da, Almeida TR de . Heranças familiares: entre os genes e os afetos. *Saúde e Sociedade*. 2012 Jun;21(2):45-64.
5. Invitae | A Genetic Information Company | Genetic Testing Made Simple [Internet]. www.invitae.com. [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://www.invitae.com/hcp/order><https://www.invitae.com/hcp/order-history>
6. ASK2METM - All Syndromes Known to Man EvaluatorTM[Internet]. ask2me.org. Available from: <https://ask2me.org>
7. Qcancer [Internet]. www.qcancer.org. Available from: <https://www.qcancer.org>
8. Mançano AD. Neurofibromatose tipo 1. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2022 Feb 9;55:VII–VIII. Available from: <https://www.scielo.br/rj/rb/a/6tRkyCqB6TV7FYXbCfyvZZd/?lang=pt>
9. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/>
10. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Jussi Leppävirta, Heli Ylä-Outinen, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Jun 10;34(17):1978–86.
11. Evans R, Kallionpää RA, Clementi M, Trevisson E, Victor Felix Mautner, Howell SJ, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genetics in medicine*. 2020 Feb 1;22(2):398–406.
12. Crucis A, Richer W, Brugières L, Bergeron C, Marie-Cardine A, Stephan JL, et al. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatric Blood & Cancer* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2023 Mar 13];62(10):1733–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25893277/>
13. Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF, Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clinical Endocrinology*. 2016 Aug 26;86(1):141–9.
14. Lee MJ, Stephenson DA. Recent developments in neurofibromatosis type 1. *Current Opinion in Neurology*. 2007 Apr;20(2):135–41.
15. Moraes FS, Santos WE de M, Salomão GH. Neurofibromatose tipo I. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2013 Apr;72(2):128–31.
16. Domon-Archambault V, Gagnon L, Benoît A, Perreault S. Psychosocial Features of Neurofibromatosis Type 1 in Children and Adolescents. *Journal of Child Neurology*. 2018 Jan 10;33(3):225–32.
17. Mançano AD. Neurofibromatose tipo 1. *Radiologia Brasileira* [Internet]. 2022 Feb 9;55:VII–VIII. Available from: <https://www.scielo.br/rj/rb/a/6tRkyCqB6TV7FYXbCfyvZZd/?lang=pt>

18. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *New England Journal of Medicine*. 2020 Apr 9;382(15):1430–42.
19. Souza JF de, Toledo LL de, Ferreria MCM, Rodrigues LOC, Rezende NA de. Neurofibromatose tipo 1: mais comum e grave do que se imagina. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2009;55:394–9. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/WsZgpRTYPvJDwnkxjqHC96w/?lang=pt>
20. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Nov 28];23(8):1506–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41436-021-01170-5>
21. Dictionaries, cancer terms [Internet]. www.cancer.gov. 2011. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/mek-gene>
22. Bogliolo L, Filho GB. *Patologia Geral*. Guanabara Koogan; 2009.